



# オキシメチレンヘリセンオリゴマーの合成とランダムコイル・二重ラセン・自己組織化体間における可逆的化学反応

著者	澤藤 司
号	54
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博第69号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00125850">http://hdl.handle.net/10097/00125850</a>

# オキシメチレンヘリセンオリゴマーの合成とランダムコイル・二重ラセン・自己組織化体間における可逆的化学反应

分子設計化学分野 澤藤 司

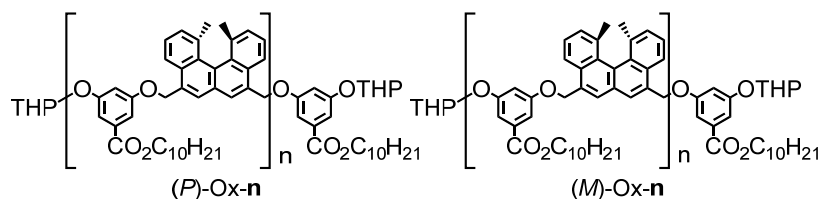
自然界には熱力学的に非平衡状態を示す現象 (非平衡現象)が多い。物質が熱力学的平衡状態を逸脱し、熱力学的に不安定な状態 (準安定状態)を与える現象である。このような系を非平衡系とよぶ。非平衡系では、平衡系では考えられない様々な現象を発現するため興味深い。例えば、生体内は非平衡系である。生体内では準安定状態、例えば細胞内外にイオン濃度差がある状態によって刺激応答や運動機能など様々な機能が生み出される。しかし、このような現象は複雑であり、十分な化学的理解はいまだに達成されていない。そこで、本研究では合成有機分子に着目することで非平衡現象を示す物質機能の開発および生体现象の理解に繋がることを期待した。

ところで、当研究室では剛直なアセチレン基やアミド基などの 2 原子官能基で連結した光学活性ヘリセンオリゴマーが希薄溶液中で加熱・冷却によりランダムコイル・ヘテロ二重ラセン間で可逆的に構造変化することを見出している。<sup>1,2)</sup> 2 原子リンカーとして柔軟なスルホンアミド基やアミノメチレン基を用いたヘリセンオリゴマーが準安定なランダムコイルを形成することを見出した。<sup>3,4)</sup> これは、エントロピー的に柔軟なリンカーが規則的構造形成に不利なためである。従って、本研究では準安定状態のランダムコイルの様々な機能発現を目的として、柔軟かつ水素結合をしないオキシメチレン基を 2 原子リンカーとしたオキシメチレンヘリセンオリゴマーを設計・合成した。実際、リンカーとして剛直なエチニル基を用いたエチニルヘリセンオリゴマーや水素結合を有するアミノメチレン基で連結したアミノメチレンヘリセンオリゴマーよりも二重ラセンを形成しにくく、準安定なランダムコイルを形成していることがわかった。以下で述べるように、当初の期待通り、この準安定なランダムコイルに対して異なる外部摂動を与えたところ多様な現象を示した。また、エチニルヘリセンオリゴマーの構造変化過程の速度論についても調べた。

## 1. 光学活性オキシメチレンヘリセンオリゴマーのホモ二分子会合

本研究では、まずヘリセンと *m*-フェニレンを柔軟なオキシメチレン基で連結したオキシメチレンヘリセンオリゴマー (*P*)-Ox-*n* (*n* = 1-7, 9)および (*M*)-Ox-*n* (*n* = 2, 4, 6)を設計・合成した。このオキシメチレン

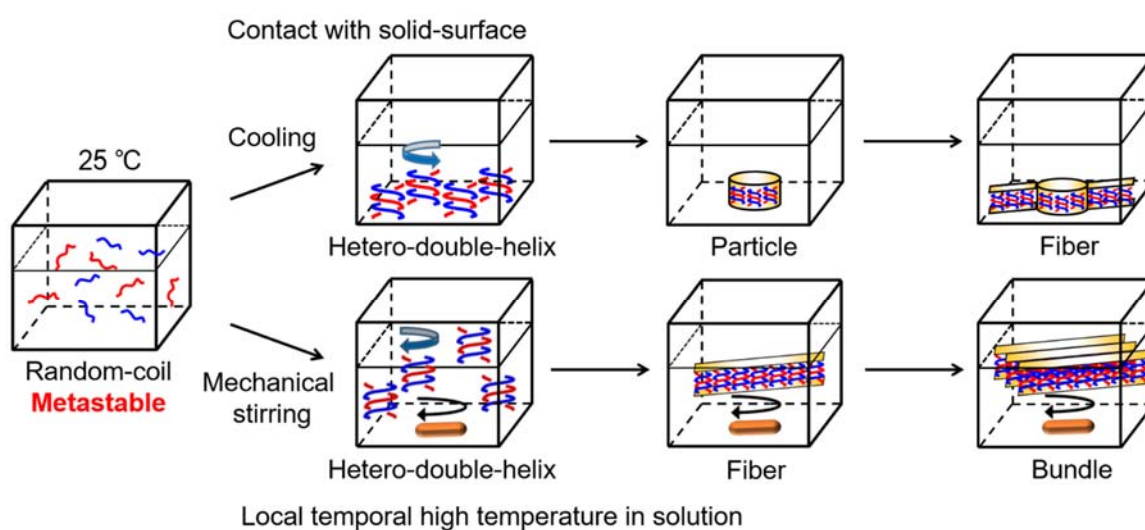
ヘリセンオリゴマーの溶液中での会合挙動を CD、 $^1\text{H-NMR}$ 、DLS および VPO 解析により調べた。トリフルオ



ロメチルベンゼン中 (0.5 mM)において 6 量体以上のオリゴマーが二分子会合体を形成した。この二分子会合体は温度、濃度、溶液の外的環境によってランダムコイルとの間で解離・会合の構造変化を示した。

#### <擬鏡像異性体オキシメチレンヘリセンオリゴマーのヘテロ会合>

オキシメチレンヘリセンオリゴマーの擬鏡像異性体である (P)-Ox-5 および (M)-Ox6 の 1:1 混合物の溶液中での会合挙動について調べた。(P)-Ox-5/(M)-Ox6 は 25 °C で準安定状態のランダムコイルを形成した。この準安定なランダムコイルは外部摂動によって様々な特徴的な現象を示した (Figure 1)。5 °C に冷却すると固体表面においてヘテロ二重ラセンを形成し、これが自己組織化して 1 次元的繊維膜を与えた。さらに、この繊維膜形成は不連続な核形成・成長機構からなることを示した。<sup>5)</sup> また、25 °C で機械的攪拌をした場合には、溶液中でヘテロ二重ラセンを形成し、その後、それらが自己組織化して繊維およびバンドルを与えることを示した。機械的攪拌により生じる局所的かつ一時的な高温ドメインの発生が構造変化を促進していると考えている。<sup>6)</sup> 即ち、オキシメチレンヘリセンオリゴマーの準安定なランダムコイルが外部摂動によって異なる特徴的な現象を示した。



**Figure 1.** Different self-assemblies of (P)-Ox-5/(M)-Ox-6 depending on perturbations.

<機械的刺激によるラセミ体オキシメチレンヘリセンオリゴマーのヘテロ二重ラセン形成過程におけるキラル対称性の破れ>

キラル対称性の破れは、アキラルな系が自発的にキラリティーを生じる現象である。オキシメチレンヘリセンオリゴマーの鏡像異性体である  $(P)$ -Ox-6/ $(M)$ -Ox-6 の 1:1 ラセミ体混合物を用いてトリフルオロメチルベンゼン中スターラーチップにより 25 °C で機械的攪拌をしたところわずかな対称性のずれを伴う近似確率論的キラル対称性の破れを示した (Figure 2)。このキラル対称性の破れは自己触媒反応による競合的増幅反応によって一方のキラルなヘテロ二重ラセンおよびその自己組織化体を形成することで発現した。また、機械的攪拌の停止・再開によるキラル対称性の破れの反応の停止・再開および、基質の調製方法を変えることで鏡像異性体生成物 **B** および **ent-B** の切り替えを可能にした。

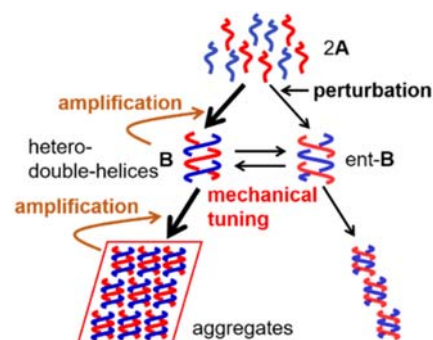


Figure 2. Structural aspects of chiral symmetry breaking in this work.

<両末端に長鎖アルキル部を有するオキシメチレンヘリセンオリゴマーの合成とヘテロ二重ラセン、自己組織化ゲル、マルチラメラベシクル形成>

オキシメチレンヘリセンオリゴマーの両末端の置換基を変えることによって準安定なランダムコイルにどのような影響を与えるかに興味を持ち、両末端に長鎖アルキル基を導入した  $[(M)\text{-Ox-6}]\text{-C}_{16}$  を合成した。 $[(M)\text{-Ox-6}]\text{-C}_{16}$  と擬鏡像異性体の五量体  $(P)\text{-Ox-5}$  をトリフルオロメチルベンゼン中で混合すると溶液中および固体表面上でヘテロ二重ラセンを形成した (Figure 3)。これは末端に長鎖アルキル基を持たない  $(P)\text{-Ox-5}/[(M)\text{-Ox-6}]$  系では固体表面のみでヘテロ二重ラセンを形成したと対照的である。また、濃度を上げると自己組織化により繊維状構造を生じてゲル化した。このときゲル中にマルチラメラベシクルも形成していた。

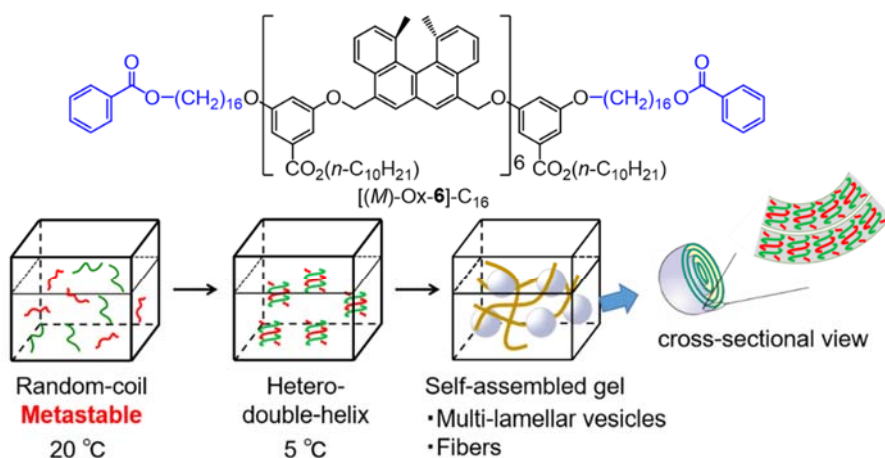
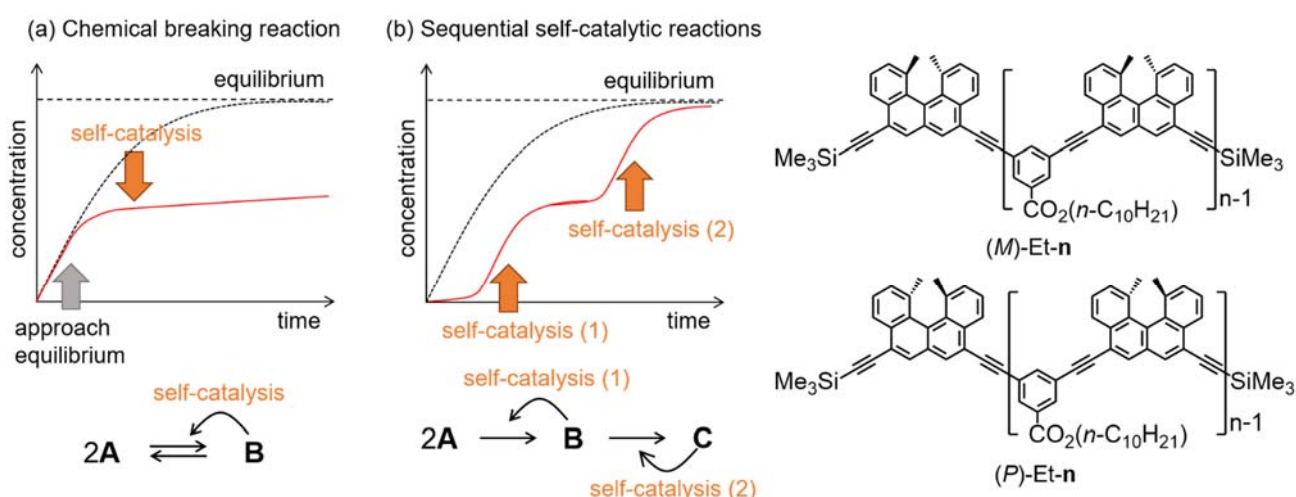


Figure 3. Multi-lamellar vesicles formation by  $(P)\text{-Ox-5}/[(M)\text{-Ox-6}]\text{-C}_{16}$ . Chemical structures are also shown.

<エチニルヘリセンオリゴマーのランダムコイル・二重ラセン・自己組織化体間の可逆的化学反应における化学制動と二相性反応>

上で述べたオキシメチレンヘリセンオリゴマーの現象に加えて、エチニルヘリセンオリゴマーの構造変化過程における顕著な速度論についても述べる。エチニルヘリセンオリゴマー (M)-Et-9 はトルエン中で熱力学的に不安定な準安定状態のホモ二重ラセンを形成した。この溶液を 60 °C に加熱すると、ランダムコイルへの解離反応とホモ二重ラセンを形成する自己触媒反応が競合して平衡状態に達する前に反応速度が急激に低下した (Figure 4a)。<sup>7)</sup> これに対し、擬鏡像異性体エチニルヘリセンオリゴマー (M)-Et-4/(P)-Et-5 は、ランダムコイル **A**→ヘテロ二重ラセン **B**→自己組織化体 **B<sub>n</sub>**→自己組織化体 **B<sub>m</sub>** の段階的な構造変化を起こし、この構造変化過程において複数の自己触媒が作用することによって 2 回反応が加速する速度論が得られた (Figure 4b)。



**Figure 4.** Kinetics and Schematic presentation of chemical systems involving self-catalytic reactions.

## Refereces

- 1) M. Yamaguchi, M. Shigeno, N. Saito, K. Yamamoto, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 15-27.
- 2) N. Saito, M. Shigeno, M. Yamaguchi, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, **2015**, 1-32.
- 3) M. Shigeno, Y. Kushida, M. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4040-4043.
- 4) M. Shigeno, Y. Kushida, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7972-7980.
- 5) M. Shigeno, T. Sawato, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17676-17682.
- 6) T. Sawato, N. Saito, M. Shigeno, M. Yamaguchi, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 2205-2211.
- 7) T. Sawato, A. Yagi, M. Arisawa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2801-2805.

## 論文審査結果の要旨

論文提出者: 澤藤 司

論文審査委員 (主査): 岩渕好治

論文題目: オキシメチレンヘリセンオリゴマーの合成とランダムコイル・二重ラセン・自己組織化体間における可逆的化学反应

平衡系における物質の現象は熱力学の方法論によって説明できるのに対して、非平衡系物質の現象は複雑である。生物は非平衡系物質の化学反应を複合化したシステムであり、生命現象を理解するために非平衡系物質の化学反应現象を理解することが求められる。本論文は化学合成した二重ラセン形成有機分子が溶液中で非平衡系の特徴的な化学反应現象を発現したことを述べたものであり、その現象に関する理解を深めた点も独自性の高い内容である。特に非平衡の準安定状態にある溶液に些細な力学的な摂動を与えると、化学増幅によって鋭敏に応答して多様な不均一化学反应を起こすことが述べられている。

本論文ではヘリセンをオキシメチレン基で連結した新しいオリゴマー鏡像体をまず合成した。擬鏡像異性体オリゴマー、すなわちヘリセン部の立体化学は鏡像関係にあり、鎖長が異なるオリゴマーを溶液中で混合するとヘテロ二重ラセンを形成することが本研究の基盤にある。加熱状態の解離したランダムコイル溶液を室温まで冷却すると準安定な溶液を与える。これをさらに低温に冷却すると容器表面でヘテロ二重ラセン形成と自己組織化による繊維形成が起こる。溶液中では解離状態であるので、固体表面が二重ラセン形成の触媒になることを示している。また、不連続な繊維形成が起こり、はじめに 50 nm 程度の粒子が生じたのちに繊維の伸長が起こる。これは固体表面における非平衡系の特徴ある化学反应現象である。一方で、室温の準安定状態の溶液を機械的に攪拌すると、溶液中でヘテロ二重ラセンを形成したのちに凝集体を与える。これは攪拌によって容器表面で不均一に瞬間的な摩擦熱が生じ、これが会合を促進したことを示している。また、いずれの化学反应も化学増幅過程を含み、かつ可逆であるので加熱冷却によって繰り返し非平衡現象を起こすことができる。

以上に加えて、長鎖アルキル基を導入した擬鏡像異性体オキシメチレンオリゴマーが有機溶媒中で多層系ラメラ構造の球状分子集合体を与える新しい現象を見出している。

鏡像異性体のオリゴマーを混合した系ではラセミ体であるにもかかわらず、光学活性を示すキラル対称性の破れ現象が述べられている。ここでも化学増幅過程が含まれており、攪拌することによってキラル対称性の破れが促進されることを示した。

さらに、本論文にはアセチレンオリゴマーの二重ラセン形成における化学制動現象と二相系反応速度論といった非平衡系に特有の新しい化学反应現象も記述されている。

以上の研究は、二重ラセン構造分子の性質と非平衡系現象について分子レベルからバルクレベルに至る広範囲に行われた独自性の高い内容であり、本論文は博士(薬科学)の学位論文として合格と認める。